



CLEMENTE INVESTIGA



Ministerio
de Educación
y Cultura



CLEMENTE INVESTIGA

La Fundación de Apoyo al Instituto Clemente Estable (FAICE) presenta siete investigaciones en curso del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE).

Los investigadores e investigadoras plantean problemáticas, preguntas, métodos de investigación y sus posibles respuestas, plasmadas mediante fotografías y textos amenos y, a la vez, rigurosos.

Esta muestra busca acercar la ciencia a la población a través de visitas a ciudades y pueblos del país, actividades educativas y charlas a cargo de los integrantes de los equipos de investigación.

CONTENIDOS



CLEMENTE ESTABLE

P. 4



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS CLEMENTE ESTABLE (IIBCE)

P. 6



FUNDACIÓN DE APOYO AL INSTITUTO CLEMENTE ESTABLE (FAICE)

P. 8



TEST DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE COVID-19

P. 9



SALUD DE LAS ABEJAS

P. 13



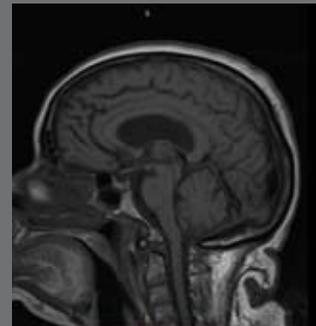
LOS RIZOBIOS: UN PATRIMONIO POCO EXPLORADO DE NUESTROS SUELOS

P. 18



GENÉTICA DE VARIEDADES DE CANNABIS

P. 24



USO MEDICINAL DE CANNABINOIDES

P. 29



CONSUMO DE COCAÍNA EN EL EMBARAZO

P. 34



HIDROCARBUROS Y MICROORGANISMOS

P. 39

CLEMENTE ESTABLE

Maestro, biólogo de prestigio internacional e incansable promotor de la investigación científica en Uruguay. Crea el Instituto en 1927 y lo equipa con tecnología de avanzada para la época. Asimismo, integra a la investigación científicos de distintas áreas de la biología. Su legado es la pasión por la ciencia, la vocación por el servicio y la convicción de que el desarrollo científico es posible en el país. ■

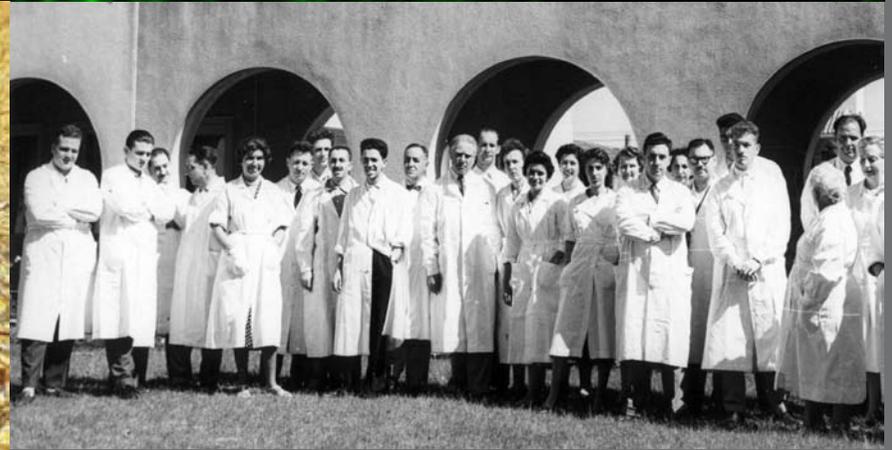
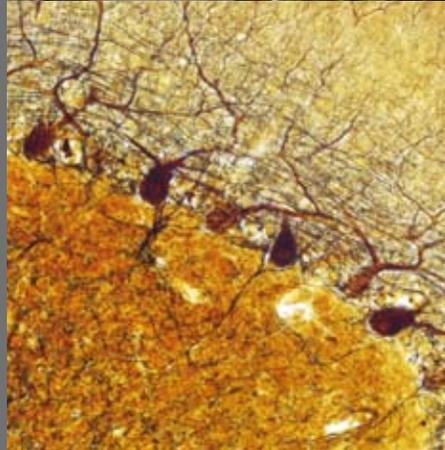
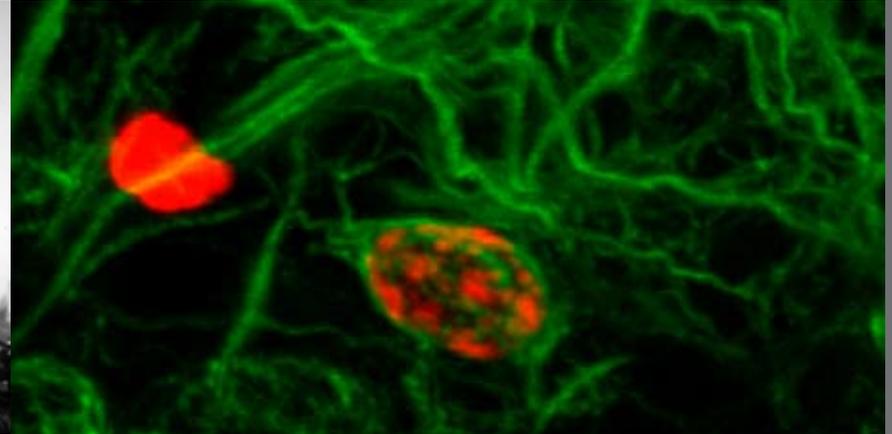


¿Qué hago con mi vida?

¿Qué hago de mi propia vida? He ahí una fundamental cuestión de todas las criaturas humanas. Todos tenemos no una, sino muchas misiones que cumplir. Lo primero es conocerlas. Lo segundo, no olvidarlas. Lo tercero, no dejarse vencer por los obstáculos ni abatirse o entregarse al fracaso, ante el que hay una sola conducta sensata: examinar sus causas, cambiar de estrategia si es necesario y seguir adelante.

Toda persona tiene en sí un imperativo que imprime sentido a su vida. Ya no se trata de discutir qué es el bien, sino de realizarlo, de vivirlo. En cierto sentido, vivir es aprender y enseñar y despertar en la realidad soñando un poco. Se puede y se debe dirigir el pensamiento a tal problema siempre en foco: qué hago de mi propia vida.

CLEMENTE ESTABLE



© MARÍA CASTELLÓ

© MARÍA CASTELLÓ

«Todos tenemos no una, sino muchas misiones que cumplir. Lo primero es conocerlas. Lo segundo, no olvidarlas. Lo tercero, no dejarse vencer por los obstáculos ni abatirse o entregarse al fracaso, ante el que hay una sola conducta sensata: examinar sus causas, cambiar de estrategia si es necesario y seguir adelante.»

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS CLEMENTE ESTABLE (IIBCE)

El Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE) fue fundado en 1927 por el biólogo, maestro y científico Clemente Estable. Su legado es el cimiento de una institución pública dedicada a la creación de conocimiento científico original del más alto nivel, en diferentes campos de las ciencias biológicas.

El IIBCE es un centro de referencia nacional e internacional en materia científico-tecnológica en constante evolución. En él, varias generaciones de investigadores trabajan con vocación y esfuerzo para empujar la frontera del conocimiento y aportar soluciones a los problemas fundamentales del país, desde distintas perspectivas.





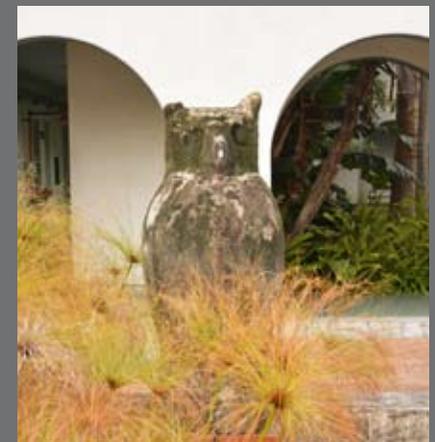
© MARIO LALINDE

La tarea del IIBCE está inserta en el Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación.

El Uruguay necesita afrontar los desafíos del mundo actual, cambiante e impredecible, y sustentar su desarrollo en el conocimiento. Para ello, es imprescindible desarrollar investigación biológica de excelencia y formar personal

científico altamente especializado. Esto se logra con los pilares fundamentales del IIBCE: vocación, compromiso y dedicación.

El IIBCE crece con el país y el país crece con el IIBCE, desde una visión integradora de la ciencia basada en la colaboración y la articulación entre los distintos actores científicos. ■



© ALEJANDRO SEQUEIRA

FUNDACIÓN DE APOYO AL INSTITUTO CLEMENTE ESTABLE (FAICE)

La Fundación de Apoyo al Instituto Clemente Estable (FAICE) es una organización sin fines de lucro, fundada en el año 2011. Su fin es promover la producción de conocimiento original de excelencia generado en el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE) e impulsar su aporte a la comunidad.

Durante estos años de trabajo, la Fundación ha logrado un funcionamiento ágil, efectivo y transparente, al concebir su tarea de apoyo a la actividad del IIBCE sin perder de vista el supremo interés de colaboración con el progreso de la ciencia, la tecnología y la innovación en Uruguay. ■



PROYECTO

TEST DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE COVID-19

DESARROLLO DE UN TEST EN SALIVA POR PARTE DEL IIBCE

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO Y COSTO DEL PROCEDIMIENTO

El Departamento de Microbiología del IIBCE desarrolló un test de diagnóstico rápido de Covid-19 que emplea saliva como muestra. Este abordaje ha sido utilizado en otras partes del mundo y permite una reducción de costos y tiempo de diagnóstico, de una manera menos invasiva para el paciente y con mayor seguridad para los profesionales de la salud.

El test puede usarse en laboratorios con o sin equipamiento de *Real Time PCR*. Si se cuenta con ese equipo, se obtienen resultados en tan solo 15 minutos. Basta con adicionar una molécula fluorescente.



Responsable: Dra. Paola Scavone (Departamento de Microbiología del IIBCE).

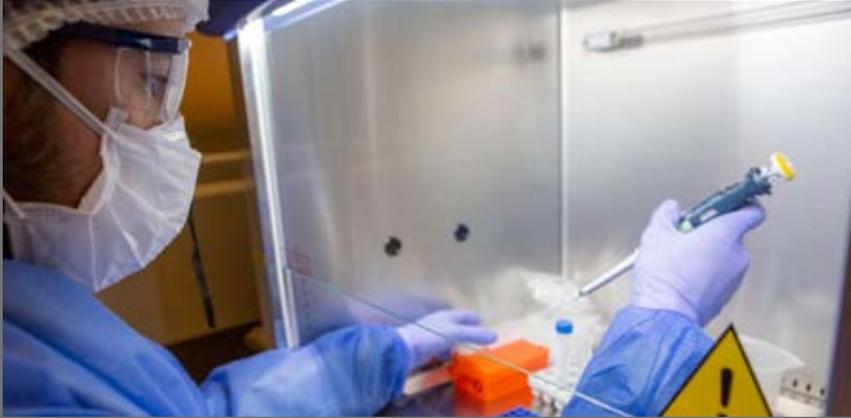
Participantes: IIBCE: Dr. Eduardo de Mello, Mag. María José González, Ing. Biotec. Paula Da Cunda, Bach. Ana María Ibáñez, Bach. Felipe Burgos

Preparación de los reactivos para el test de saliva.

De lo contrario, se procede a una segunda reacción llamada *Crispr-Cas*, también conocida como tijeras moleculares. Ese nombre se debe a que se utiliza una enzima que, al encontrar el material genético objetivo (en este caso, el virus SARS-CoV-2), corta una molécula reportera que se une a una tira reactiva similar a la empleada en los test de embarazo. Este método independiente de equipamiento costoso demora unos 45 minutos en dar el resultado final.

Este test, además, es compatible con las distintas alternativas tecnológicas utilizadas en un escenario de baja prevalencia, lo que permite complementar las demás metodologías y ser usado en distintas situaciones.





© NICOLÁS GARRIDO MONESTIER

Preparación de las muestras de saliva. Esto se realiza en una cámara de bioseguridad para evitar la contaminación de las muestras y de los operarios.

Resultados de la comparación con otros test

Se comparó el test de diagnóstico rápido en muestras de saliva con la técnica de hisopado nasofaríngeo y RT-PCR en más de 350 muestras. Dicha validación se llevó a cabo en pacientes asintomáticos y levemente sintomáticos, los que generalmente presentan bajas cargas virales.

El resultado de la comparación mostró que el test rápido tiene una sensibilidad relativa que puede llegar al 83 % y una especificidad relativa del 97,7 %, con una precisión diagnóstica que supera el 98 %.

Las ventajas observadas son: rapidez, menor costo, facilidad de implementación, conveniencia para el paciente y bioseguridad para los profesionales de la salud. La desventaja es la posibilidad de falsos positivos, para lo que se recomienda la confirmación de los sospechosos positivos con PCR en saliva y/o hisopado.



© NICOLÁS GARRIDO MONESTIER

Preparación de los operarios antes del ingreso al laboratorio. Deben vestirse con el equipo de protección personal (EPP): túnica, cubretúnica, tapaboca N95, tapaboca quirúrgico, lentes de protección o máscara, cofia y cubrecalzado.

En los casos asintomáticos, es recomendable realizar la toma de muestra de saliva hasta el día 5, cuando la carga viral y contagiosidad es mayor en saliva.

Procedimiento del test en saliva

La saliva es recoge en un tubo con líquido para inactivar el virus y, luego, se realiza una primera reacción de RT-LAMP. Este procedimiento genera copias del material genético del virus presente en la saliva, lo que es suficiente para el diagnóstico.

En los casos asintomáticos, es recomendable realizar la toma de muestra de saliva hasta el día 5, cuando la carga viral y contagiosidad es mayor en saliva. En los casos sintomáticos, el periodo para la toma de muestra puede extenderse hasta los 10 días.

En los casos más graves hospitalizados, esta herramienta puede ser de ayuda para el pronóstico de la evolución de los pacientes y para la instrumentación de las medidas intervencionistas necesarias. ■

Visualización de los resultados del test de saliva mediante una tira de flujo lateral. En este caso, la presencia de una banda inferior intensa y una banda superior tenue indica un resultado negativo. El resultado positivo lo indica la aparición de una banda superior intensa. Las diferencias en intensidad de las bandas son correlativas a la carga viral.



Test en saliva.



PROYECTO

SALUD DE LAS ABEJAS

RELEVAMIENTO DE LOS PROBLEMAS SANITARIOS QUE AFECTAN A LAS COLONIAS DE ABEJAS MELÍFERAS

ABEJAS Y APICULTURA EN URUGUAY

En el mundo existen más de 20 mil especies de abejas. Hay abejas sociales, solitarias, con aguijón y sin aguijón, abejas que producen mucha miel y otras que no. Estos insectos desempeñan un rol esencial en el mantenimiento de los ecosistemas naturales y en la producción de alimentos, a través de la polinización. Entre las diversas especies se encuentran las *abejas melíferas* que, además de ser importantes polinizadoras, generan diversos productos como miel, polen, jalea real y propóleos. Sus productos son utilizados con fines alimenticios, medicinales e industriales.



Apis mellifera, en el jardín del IIBCE.

Responsable: Dra. Karina Antúnez (Departamento de Microbiología del IIBCE)

Participantes: IIBCE: Dra. Daniela Arredondo, Lic. Sofía Palacios, Lic. Guillermo Añón, Mag. Loreley Castelli, Med. Vet. Sofía Balbuena, Lic. Natalia Viera, Dr. Pablo Zunino. INIA: Dra. Belén Branchiccela. DILAVE-MGAP: Téc. Juan Pablo Campá. UdelaR: Dr. Ciro Invernizzi



© NATALIA VIERA

1

En Uruguay, en las últimas décadas, la apicultura (cría de abejas melíferas) ha adquirido relevancia en el sector productivo. Hoy cuenta con 550 mil colmenas. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado la pérdida anual del 20 al 30 % de las colmenas, así como una merma en la producción de miel. Esto genera graves pérdidas a las personas dedicadas a la apicultura, además de afectar todas las actividades agrícolas dependientes de la polinización.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

2

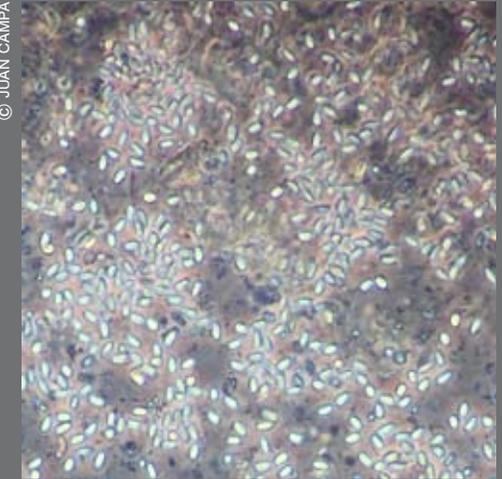
En el Departamento de Microbiología del IIBCE se monitorea la pérdida anual de colmenas de abejas melíferas y se estudian los principales factores que afectan su salud.



© JUAN CAMPÁ

3

1. Estimación de la cantidad de cría de una colonia de abejas melíferas.
2. Muestra de abejas melíferas en alcohol para el análisis de patógenos.
3. Larvas de abejas melíferas infestadas con el ácaro *Varroa destructor*.
4. Esporas del hongo *Nosema ceranae* observadas al microscopio.



© DANIELA ARREDONDO

4

Problemas sanitarios que afectan a las abejas melíferas

Entre los principales factores que afectan la salud de las abejas melíferas se encuentra la presencia de plagas y patógenos, la desnutrición asociada al aumento de monocultivos y la intoxicación o contaminación con pesticidas.

Por sus condiciones de vida en comunidad, las abejas son blanco de múltiples plagas y patógenos, incluyendo bacterias, virus, hongos, protozoarios, escarabajos y ácaros. El ácaro *Varroa destructor* es considerado actualmente la mayor amenaza biótica para la supervivencia de las abejas melíferas, puesto que causa daños en la abeja: la debilita, deprime su sistema inmune y favorece la infección por diferentes virus. Es necesario aplicar tratamientos acaricidas, al menos una vez al año, para evitar la pérdida de la colonia.

Por su parte, el escarabajo *Aethina tumida*, originario de África subsahariana, es una preocupación emergente en Uruguay. Aunque este escarabajo no causa



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Análisis de la presencia de virus en abejas melíferas mediante qPCR.

severos daños en su zona de origen, sí lo hace en áreas que ha invadido, como Estados Unidos y Australia. En estos nuevos sitios, se reproduce en las colonias de abejas melíferas y causa pérdidas económicas significativas.

Propuesta del proyecto de investigación

El objetivo de esta investigación es realizar un relevamiento de los principales problemas sanitarios que afectan a las abejas melíferas en Uruguay. Esto permitirá conocer la situación actual y evaluar la evolución en estos últimos 10 años.

Resultados esperados

Este proyecto generará conocimiento sobre las patologías presentes en las abejas melíferas en todo el territorio nacional. Esa información servirá de base para elaborar políticas y estrategias de control de estos patógenos, con la finalidad de minimizar el daño. Asimismo, evitará la aplicación incorrecta o abusiva de productos zoterápicos.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Análisis de la presencia de esporas de *Nosema* spp. en abejas melíferas.



© NATALIA VIERA

Inspección de colonias de abejas melíferas en el campo.

La investigación busca contribuir con la mejora de las condiciones sanitarias de las colmenas de abejas melíferas en Uruguay y con la calidad de sus productos.



© NATALIA VIERA

Inspección de colonias de abejas melíferas en el campo.

A largo plazo, este proyecto pretende contribuir con la mejora de las condiciones sanitarias de las colmenas de abejas melíferas en Uruguay. También busca mejorar la calidad de los productos de la colmena, a fin de promover el desarrollo del sector apícola nacional. ■



© NATALIA VIERA

PROYECTO

RIZOBIOS: UN PATRIMONIO POCO EXPLORADO DE NUESTROS SUELOS

NUEVOS ACTORES INVOLUCRADOS EN EL ESTABLECIMIENTO DE SIMBIOSIS ENTRE RIZOBIOS Y LEGUMINOSAS

BIODIVERSIDAD NATIVA

Las bacterias del suelo son un componente esencial para mantener la sustentabilidad y biodiversidad de los ecosistemas. Muchas leguminosas tienen la capacidad de establecer asociaciones simbióticas con rizobios, bacterias benéficas que mejoran el crecimiento de las plantas mediante el aporte de nitrógeno. Como resultado de la asociación, se forman en las raíces de las plantas, y a veces en los tallos, unas estructuras especializadas denominadas nódulos, donde se alojan los rizobios.



© ELENA FABIANO



© LUCÍA CORALLO

1

2



© LUCÍA CORALLO



© ANDRÉS COSTA

3

4

© ELENA FABIANO

1. *Vachellia caven*. Espinillo o aramo. Flor/nódulo.
2. *Chamaecrista flexuosa*. Flor/nódulo.
3. *Aeschynomene montevidensis*. Algodonillo. Flor/nódulo.
4. *Erythrina crista-galli*. Ceibo. Flor/nódulo.

Responsables: Dra. Elena Fabiano y Dr. Raúl Platero (Departamento de Bioquímica y Genómica Microbianas del IIBCE).
Participantes: IIBCE: Dr. Federico Battistoni, Dra. Vanesa Amarelle, Dr. Cecilia Taulé, Mag. Cecilia Rodríguez, Lic. Ignacio Eastman, Lic. Florencia Garabato, Lic. Diego Roldán, Mag. Laura Sandes, Est. Andrés Costa, Est. Matilde Panzera, Dr. José Sotelo, Dr. Guillermo Eastman. UdeLaR: Mag. María Zabaleta, Est. Sebastián Fernández.

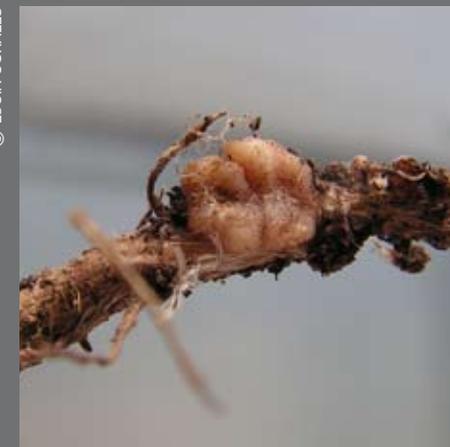
Muchas leguminosas tienen la capacidad de establecer asociaciones simbióticas con rizobios, bacterias benéficas que mejoran el crecimiento de las plantas mediante el aporte de nitrógeno.

La riqueza microbiana que existe en suelos uruguayos ha llevado a investigadores e investigadoras del Departamento de Bioquímica y Genómica Microbianas del IIBCE a explorar su diversidad y posibles usos.

Con la finalidad de profundizar en el conocimiento sobre la diversidad de simbioses de leguminosas propias, se hizo un relevamiento en diversas zonas del país y, en particular, en el **área protegida Esteros de Farrapos e Islas del Río Uruguay**. Los estudios mostraron que Uruguay alberga una gran diversidad de rizobios que merecen ser estudiados en profundidad, entre ellos nuevas especies asociadas a leguminosas pertenecientes a la familia Mimosa.



© LUCÍA CORALLO



© ELENA FABIANO

Sesbania punicea.
Acacia mansa o
acacia de bañado.
Flor/nódulo.

Asociaciones simbióticas de leguminosas con rizobios

Empleando como modelo a *Parapiptadenia rigida*, una leguminosa arbórea de interés maderero, las investigaciones lograron describir la diversidad de rizobios naturalmente asociados a ella, construir una colección de simbiontes, seleccionar cepas para su uso como inoculante y demostrar su capacidad para promover el crecimiento de las plantas. Durante este trabajo, el equipo descubrió que en Uruguay existen rizobios pertenecientes a los géneros *Paraburkholderia* y *Cupriavidus*, recién advertidos a comienzos del siglo XXI.

Más recientemente, se empezó a caracterizar la diversidad de rizobios asociados a un grupo de leguminosas conocidas como lupinos. Estas leguminosas son utilizadas en el mundo como alimento para el ganado y los seres humanos. Uruguay tiene varias especies de *Lupinus* y es muy poco lo que se sabe sobre sus características y bacterias asociadas.



1

© ALEJANDRO SEQUEIRA



© ALEJANDRO SEQUEIRA



© CECILIA TAULÉ



2



© ANDRÉS COSTA

1. *Parapiptadenia rigida*. Angico o Curupay-ra. Árbol adulto, detalle de hojas, flor y raíces con nódulos.
2. *Lupinus albescens*. Lupino. Matorral formado en costa del río Uruguay. Detalle de Flor. Corte de nódulo de *Lupinus bracteolaris*.

Mimosa amphigena.
Detalle de flor.

Asimismo, Uruguay es un centro de diversidad del género *Mimosa*, con cerca de 50 especies descritas. Por esa razón, la investigación se propone estudiar la diversidad de rizobios asociados a ellas. En ese sentido, en los nódulos de mimosas, se encontraron beta-rizobios del género *Cupriavidus* pertenecientes a especies nunca antes descritas.

Diálogo entre bacterias y plantas

En paralelo a los estudios de diversidad microbiana, se investigan los mecanismos involucrados en el reconocimiento mutuo entre los simbiositos, en particular entre *Cupriavidus* y leguminosas hospederas.



La hipótesis de investigación es que existe un intercambio de señales entre la planta y la bacteria que permite que se reconozcan mutuamente.

Existen pocos grupos de investigación en el mundo trabajando en esta temática: ¿qué hace de una bacteria del género *Cupriavidus* un simbiote benéfico? La hipótesis de investigación es que existe un intercambio de señales entre la planta y la bacteria que permite que se reconozcan mutuamente.

Las técnicas y análisis llevados a cabo buscan elaborar un modelo que indique las principales señales y vías metabólicas implicadas en el establecimiento de una asociación simbiótica efectiva entre beta-rizobios y leguminosas hospederas. Poder describir los actores involucrados en el establecimiento de simbiosis entre rizobios y leguminosas es importante para el diseño y aplicación de sistemas agrícolas sustentables. ■



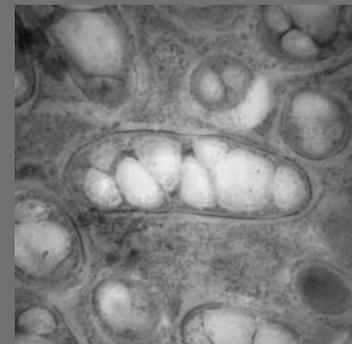
© ELENA FABIANO

Colonias de una cepa de *Cupriavidus* que crecen en una placa de Petri.



© ANDRÉS COSTA

Mimosa amphigena. Detalle de hojas, tallo y espinas.



© CECILIA TAULÉ

Cupriavidus necator UYPR2.512 dentro de un nódulo de *Mimosa* visto a través de un microscopio electrónico.



© ELENA FABIANO

El poder de la fijación biológica de nitrógeno

Plantas de *Mimosa pudica* que crecen en un medio sin nitrógeno. A la izquierda se ve cómo crecen solas, A la derecha, cómo lo hacen si se agrega un rizobio del género *Cupriavidus*.

PROYECTO

GENÉTICA DE VARIEDADES DE CANNABIS

ESTUDIOS SOBRE LA REGULACIÓN GENÉTICA
DE LA SÍNTESIS DE CANNABINOIDES

INFLORESCENCIAS DE CANNABIS

Hoy se acepta que hay una sola especie de Cannabis (*Cannabis sativa*) y cientos de variedades que difieren en la forma y el color de sus hojas y flores, en la altura y estructura de la planta, y en los compuestos químicos que producen. Es originaria de Asia y ha sido cultivada por la humanidad desde hace más de 8 mil años.

La flor hembra difiere de la flor macho en su aspecto y en los compuestos químicos que produce. En las flores hembra es donde se puede encontrar la mayor cantidad de unas moléculas que solamente Cannabis produce y que son muy interesantes por sus múltiples usos medicinales: delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD).



Flores hembra de Cannabis.



Flores macho de Cannabis.

Responsable: Dra. Astrid Agorio (Departamento de Biología Molecular del IIBCE).

Participantes: IIBCE: Mag. Lucía Vignale, Lic. Lucía Malta. UdelaR: Dr. Héctor Romero, Dr. Pablo Dans.

El THC es conocido por su uso con fines recreativos y, en menor medida, por su uso con fines medicinales. El CBD, en cambio, no tiene actividad psicoactiva y es usado por sus propiedades medicinales en el tratamiento de varias enfermedades.

Propuesta del proyecto de investigación

Existen variedades de Cannabis que producen mucho THC y poco o nada de CBD, otras que producen mucho CBD y poco o nada de THC, mientras otras producen igual de ambos o, incluso, no producen ninguno. El equipo de investigación trabaja para entender por qué se da toda esa variación y, para ello, estudia factores genéticos involucrados en la síntesis de cannabinoides.

La investigación se focaliza en el funcionamiento de una familia de genes que es esencial para que Cannabis produzca THC y CBD: genes que codifican para las enzimas que catalizan la síntesis de estas moléculas.



© LUCÍA VIGNALE

Visita a plantación de Cannabis rico en CBD.

El análisis de ADN de plantas de Cannabis permite conocer sus variedades y su capacidad de producir sustancias como CBD y THC.

A fin de estudiar cómo son y cómo están esos genes en el genoma de las diferentes variedades de Cannabis, se debe analizar el ADN de cada variedad con diferentes técnicas moleculares. Autocultivadores registrados en el Instituto de Regulación y Control del Cannabis donan material de las diferentes variedades cultivadas para posibilitar dicho estudio.



1



2



3

© ALEJANDRO SEQUEIRA

1. Inicio del proceso para extraer ADN.
2. Homogeneización de muestra.
3. Centrifugación para separar componentes de la muestra.

Los cultivos de Cannabis para uso medicinal son de plantas hembra, dado que el CBD que se extrae de la planta proviene, principalmente, de la flor hembra.

Resultados esperados

Actualmente, en Uruguay se cultiva Cannabis rico en CBD para uso medicinal. Estos cultivos son de plantas hembra, dado que el CBD que se extrae de la planta de Cannabis proviene, principalmente, de la flor hembra. Las flores se cosechan cuando están maduras y, tras su secado y análisis químico, se exportan a países como Suiza, en donde se usan para consumo humano.

Los hallazgos de este trabajo servirán para mejorar las variedades de Cannabis de uso medicinal y, como consecuencia, mejorar la calidad de las flores de exportación. ■





© MATÍAS GALEANO

Vista aérea de plantación de Cannabis rico en CBD.

PROYECTO

USO MEDICINAL DE CANNABINOIDES

SU ACCIÓN COMO AGENTES NEUROPROTECTORES Y SU BIODISPONIBILIDAD CEREBRAL

PROPUESTA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

A pesar de los avances en el conocimiento sobre los cambios fisiopatológicos y moleculares de las diferentes enfermedades neurodegenerativas, no existe cura para ninguna de ellas. Las terapias existentes, tanto farmacológicas como quirúrgicas, están destinadas a tratar la sintomatología de estas enfermedades y, en general, poseen importantes efectos adversos.

Esto hace imprescindible la necesidad de trabajar en el desarrollo de nuevos tratamientos eficaces. Dada la naturaleza multifactorial de las enfermedades

neurodegenerativas, se cree que una combinación de moléculas capaces de actuar simultáneamente sobre varios blancos celulares (acción polifarmacológica) va a tener un mayor potencial neuroprotector en comparación con aquellos fármacos con un solo mecanismo de acción.

Responsable: Dra. Carolina Echeverry (Departamento de Neuroquímica del IIBCE).

Participantes: IIBCE: Dra. Cecilia Scorza, Lic. Jimena Fagetti, Est. Federico Vignolo, Dra. Giselle Prunell, Lic. Camila Narbondo, Dra. Ximena López, Dra. Jessika Urbanavicius, Dra. Analía Richeri, Quím. Sandra Pérez, Mag. Marcela Martínez. USACH, Chile: Dr. Miguel Reyes-Parada. Phytoplant Research, España: Dr. Carlos Ferreiro, Dra. Verónica Sánchez de Medina, Dr. Xavier Nadal



© IMAGEN (CMDTC-SMI)

Resonancia magnética de cortes multiplanares de cerebro. En la primera columna, se trata de cerebros sanos y, en la segunda, con patologías.

Preparación
de extracto
de *Cannabis
sativa*.

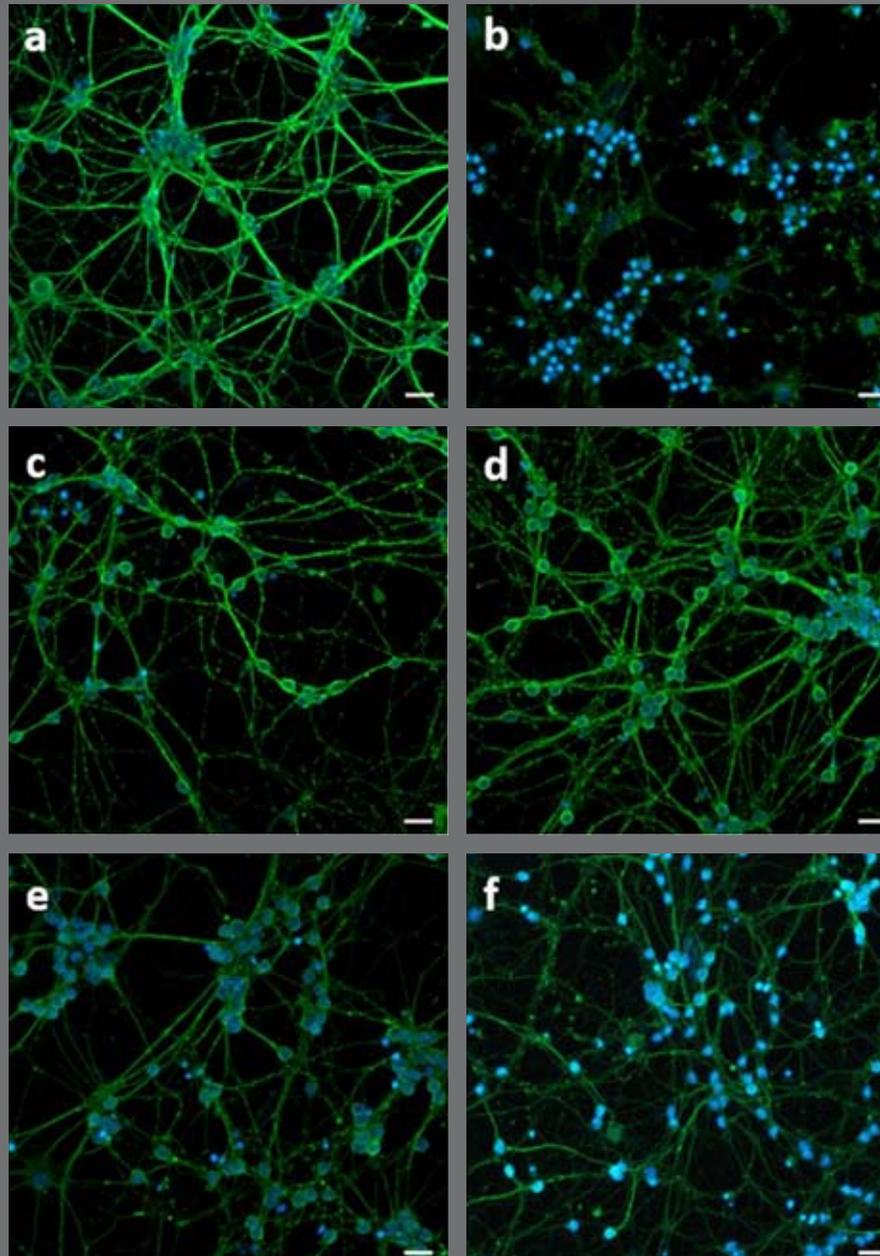
El proyecto de investigación propone evaluar el potencial neuroprotector de combinaciones de cannabinoides, en diferentes proporciones, usando modelos celulares. Además, busca estudiar algunos mecanismos de acción (dentro y fuera del sistema endocannabinoide) que podrían subyacer a la neuroprotección.



Estos estudios permitirán avanzar en la caracterización de los cannabinoides y sus combinaciones para su eventual aplicación terapéutica para enfermedades neurodegenerativas.

Antecedentes del proyecto de investigación

En el 2017, emerge en la agenda nacional e internacional el interés por la investigación en el uso medicinal de Cannabis y cannabinoides. Esto llevó al inicio de una línea de investigación preclínica centrada en el estudio del potencial terapéutico de cannabinoides en patologías neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.



Imágenes de neuronas granulares de cerebelo: a) grupo control, b) expuestas a rotenona, c) pretratadas con CBD, d) pretratadas con CBG, e) pretratadas con CBD y rotenona, f) pretratadas con CBG y rotenona. En azul se ven los núcleos y en verde el citoplasma neuronal.

Procesamiento de tejido en cámara de flujo laminar horizontal para la obtención de cultivos primarios de neuronas granulares de cerebelo.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Si bien el inicio de esta línea de trabajo es reciente, cabe mencionar la finalización de trabajos científicos enfocados en la capacidad, como potentes agentes neuroprotectores, del cannabigerol y el cannabidiol en modelos de neurotoxicidad por estrés oxidativo y daño mitocondrial.

Resultados esperados

Los cannabinoides tienen una acción de amplio espectro que afecta a múltiples procesos moleculares al mismo tiempo. Esa acción es el principal valor añadido que aportan cuando se los compara con agentes neuroprotectores investigados desde hace ya varios años, aunque sin éxito en la clínica.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Observación de los cultivos primarios de neuronas con la utilización de un microscopio de contraste de fases.

El estudio de la farmacocinética de cannabinoides y su combinación a nivel cerebral contribuye con el diseño y desarrollo de estrategias terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas.

Inyección de muestras en HPLC con detección de arreglo de diodos para la identificación y cuantificación de cannabinoides.

Encontrar una relación óptima en las diferentes combinaciones de cannabinoides que potencien su acción neuroprotectora es un paso necesario en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Asimismo, entender los mecanismos de acción asociados es fundamental para identificar los blancos que puedan ser modulados para mejorar la propiedad neuroprotectora de los cannabinoides. Por otra parte, el estudio de la farmacocinética de cannabinoides y su combinación a nivel cerebral podría ser una contribución importante para un futuro diseño y desarrollo de estrategias terapéuticas que empleen estos compuestos para enfermedades neurodegenerativas. ■



PROYECTO

CONSUMO DE COCAÍNA EN EL EMBARAZO

ESTUDIO DE LA INERVACIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL DEL RECIÉN NACIDO

PROBLEMÁTICA Y OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

El consumo de drogas de abuso durante el embarazo recibe una atención creciente en nuestro país, especialmente en la salud pública, debido a que aumenta el riesgo de aparición de afecciones en la salud del feto y de la madre. El consumo de cocaína en el embarazo, en particular, representa una problemática no solo nacional sino mundial.

Por esa razón, un equipo multidisciplinario del IIBCE, en cooperación con el Hospital de Clínicas de la Universidad de la República, abordó el estudio del tema como un factor crítico en torno a las alteraciones del desarrollo en la primera infancia.



Cordón umbilical de recién nacido.

Responsables: Dra. Analía Richeri (Departamento de Neurofarmacología Experimental del IIBCE) y Dra. Lorena Viettro (Hospital de Clínicas —HC—).

Participantes: IIBCE: Dra. Gaby Martínez, Dra. Cecilia Scorza, Lic. Jimena Fagetti, Lic. Sofía Stanley. HC: Dra. Fernanda Blasina, Téc. AP. María Paula Latorre. UdelaR: Ec. Matías Mednik

El objetivo general del proyecto es aportar información para identificar los potenciales riesgos que conlleva la exposición crónica a drogas de abuso (cocaína) durante el embarazo en el desarrollo del neonato y la primera infancia. Se espera que esto contribuya a definir políticas públicas vinculadas a la prevención de trastornos asociados al neurodesarrollo.

Hipótesis planteada

El cordón umbilical tiene como principal función viabilizar el intercambio respiratorio y nutricional entre la placenta y el feto. El intercambio de oxígeno y nutrientes se realiza a través de vasos sanguíneos (dos arterias y una vena) inmersos en la gelatina de Wharton.

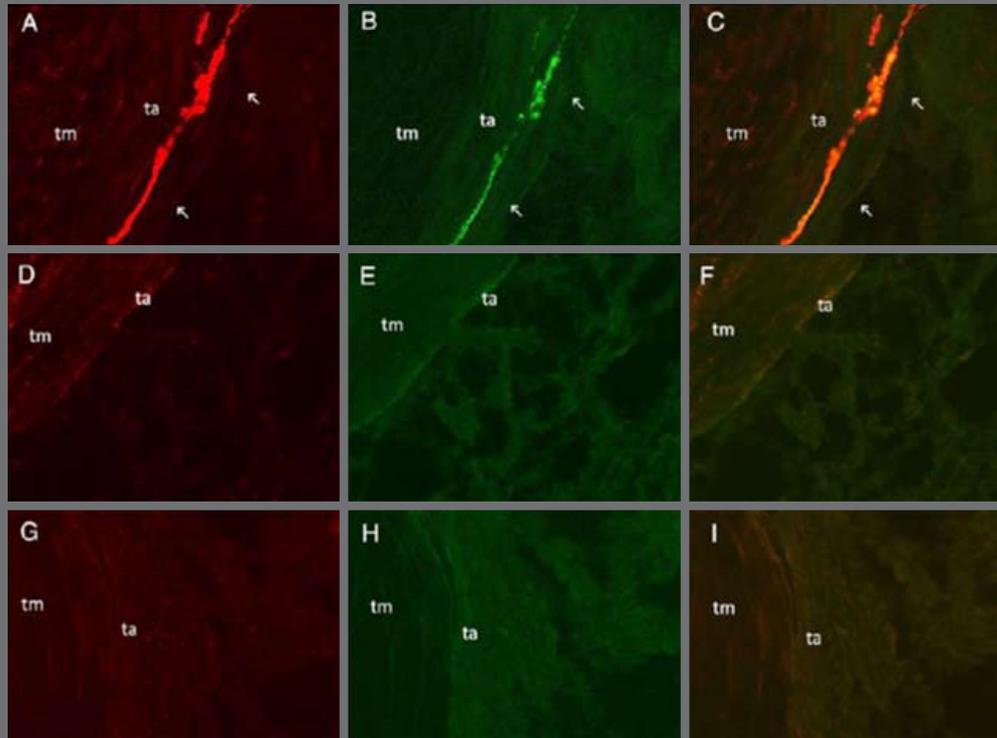
Se formula la hipótesis de que la exposición crónica de la madre a drogas psicoestimulantes como cocaína altera la inervación simpática en los vasos sanguíneos del cordón umbilical. Eso condiciona el flujo sanguíneo y el intercambio nutricional materno-fetal, lo



© ANALÍA RICHERI-LORENA VIETTRO-MA, PAULA LATORRE

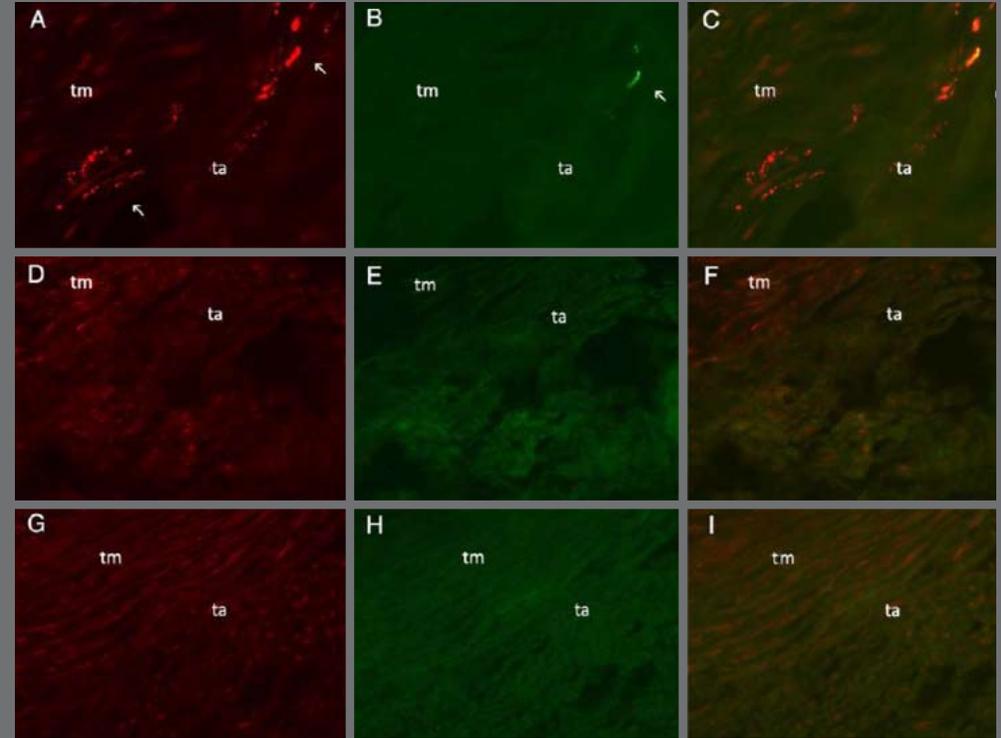
Micrografía de corte transversal del cordón umbilical de un recién nacido teñido con hematoxilina y eosina. Esto permite el reconocimiento de las dos arterias (arriba) y la vena (abajo) umbilicales rodeadas de un tejido mucoso que constituye la gelatina de Wharton.

que genera graves consecuencias en el desarrollo del niño, como la prematurez y el bajo peso al nacer, alteraciones del desarrollo y problemas nutricionales durante la primera infancia.



© ANA LÍA RICHERI-SOFÍA STANLEY

Imágenes de cordones umbilicales de recién nacidos de madres consumidoras de cocaína, obtenidas con un microscopio de fluorescencia. El marcador rojo detecta presencia de fibras nerviosas y el verde confirma que son simpáticas. A la derecha, se muestra la superposición de ambos fluoróforos (naranja). Se muestran cortes transversales de tres sectores del cordón umbilical: proximal (A-C), medial (D-F) y distal (G-I) al recién nacido. Flechas, fibras nerviosas; tm: túnica media; ta: túnica adventicia de arterias del cordón umbilical.



© ANA LÍA RICHERI-SOFÍA STANLEY

Imágenes de cordones umbilicales de recién nacidos de madres que cursaron embarazos saludables, obtenidas con un microscopio de fluorescencia. El marcador rojo detecta presencia de fibras nerviosas y el verde identifica si son simpáticas. A la derecha, se muestra la superposición de ambos fluoróforos (naranja). Se muestran cortes transversales de tres sectores del cordón umbilical: proximal (A-C), medial (D-F) y distal (G-I) al recién nacido. Flechas, fibras nerviosas; tm: túnica media; ta: túnica adventicia de arterias del cordón umbilical.



© LORENA VIETTRO

Muestras de tres sectores para su estudio: proximal, medial y distal al recién nacido. El cordón umbilical, en los humanos, mide aproximadamente 50 cm.



© LORENA VIETTRO

Equipo de laboratorio (crióstato) utilizado para obtener los cortes histológicos de los cordones umbilicales analizados.

Resultados de la investigación

Los primeros resultados de la investigación muestran que existe una subpoblación de niños recién nacidos de madres consumidoras de cocaína, en el Hospital de Clínicas, que presentan una inervación simpática exacerbada en los vasos sanguíneos de su cordón umbilical.

Se ha estudiado que la cocaína actúa como una droga simpaticomimética que bloquea la proteína transportadora de noradrenalina y aumenta la transmisión noradrenérgica. Así, la cocaína podría

El consumo de cocaína en mujeres embarazadas podría provocar la contracción de los vasos umbilicales, lo que comprometería el intercambio de nutrientes y oxígeno con el feto.

provocar la contracción de los vasos umbilicales, factor que comprometería el intercambio de nutrientes y oxígeno con el feto.

Sin embargo, no se había tenido en cuenta hasta el momento que el perfil de inervación de los vasos del cordón

umbilical podría estar alterado en madres consumidoras de cocaína. Y esa es una de las contribuciones de este proyecto de investigación. ■



© MARCELO CASACUBERTA

Observación de preparados histológicos de cordón umbilical humano en microscopio. En el monitor, imagen digital de un cordón umbilical teñido con hematoxilina y eosina. Esto permite el reconocimiento de las dos arterias (arriba) y de la vena (abajo) umbilicales (corte transversal).

PROYECTO

HIDROCARBUROS Y MICROORGANISMOS

BIORREMEDIACIÓN DE SUELOS

MUESTREO EN PLAYA CAPURRO

Problema ambiental

En Uruguay existe contaminación por hidrocarburos producida por fugas y pérdidas en los procesos de transporte y suministro de combustibles.

Algunas fracciones de los combustibles de origen fósil son muy móviles y se mueven con mucha facilidad en el agua. Otras son recalcitrantes y muy persistentes en el suelo. Ambas contienen compuestos aromáticos altamente cancerígenos como el benceno, el tolueno y los xilenos.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Toma de muestra de sedimento potencialmente contaminada con hidrocarburos.

Responsable: Dra. Angela Cabezas (UTECH).

Participantes: Departamento de Bioquímica y Genómica Microbianas del IIBCE: Lic. Angeline Saadoun, Dra. Claudia Etcheberry, Dra. Patricia Bovio, Mag. Karen Malan. ANCAP: Ing. Pablo Gristo, Mag. Magalí Fernández

Para iniciar los análisis se toman muestras de zonas contaminadas con el objetivo de favorecer el crecimiento de microorganismos que pueden consumir compuestos químicos de la nafta.

Tecnología usada hoy en Uruguay

La tecnología que se aplica hoy para afrontar estos problemas es de remediación tanto química como física. Se trata de procedimientos muy costosos, poco amigables con el medioambiente y demandantes de energía y maquinaria pesada. Además, no logran remover completamente la contaminación, por lo que quedan hidrocarburos sobrenadantes.

Propuesta del proyecto de investigación

Desarrollar prácticas de biorremediación. Estas consisten en el uso de organismos vivos para neutralizar las sustancias tóxicas, de modo que se transformen en menos tóxicas o se conviertan en inocuas para el ambiente y la salud humana.

Esta es una opción prometedora para la conversión de hidrocarburos de petróleo en dióxido de carbono, agua y compuestos inorgánicos. Se trata de una herramienta atractiva para los sitios contaminados con hidrocarburos, ya que es una tecnología práctica, económica y amigable con el ambiente.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Playa Capurro.



© ALEJANDRO SEQUEIRA



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Aislamiento de microorganismos del consorcio en condiciones estériles.

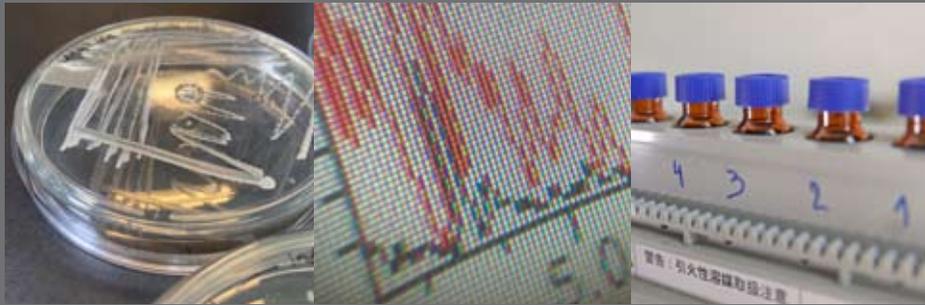


© ALEJANDRO SEQUEIRA

Proceso de cultivo de microorganismos

¿Cómo proceder a fin de lograr el objetivo de degradar hidrocarburos en aguas subterráneas o suelos de Uruguay?

1. Se toman muestras de zonas contaminadas (agua de playa Capurro, por ejemplo) con la idea de favorecer el crecimiento de microorganismos que pueden consumir los diferentes compuestos químicos de la nafta.
2. Se colocan las muestras en un frasco, se les agrega un medio de cultivo mineral (M9, 0,5 % de nafta) y se incuban a 30°C y 180 rpm aeróbicamente. Posteriormente, cada 10 o 15 días, se les vuelve a agregar nafta. Esto da lugar a lo que se conoce como consorcio.
3. Se monitorea cómo va el enriquecimiento y se analiza la concentración de compuestos químicos a lo largo del tiempo, a fin de determinar si los compuestos de la nafta se están consumiendo. Estos deberían ir disminuyendo.
4. Luego de tener un consorcio estable, se analiza la composición de la comunidad microbiana para ver qué está presente allí.



© ALEJANDRO SEQUEIRA

Análisis del cultivo

Para conocer a fondo las bacterias que conforman el consorcio, deben aislarse en un cultivo puro en placas de Petri, con el mismo medio de cultivo (medio mineral sólido con nafta).

Los compuestos volátiles (hidrocarburos lineales y aromáticos) presentes en la nafta se analizan por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS) en la Plataforma de Química Analítica del IIBCE. Con este equipo se pueden separar y analizar individualmente los componentes volátiles presentes en una muestra. El resultado que se obtiene es un cromatograma (la gráfica

Análisis del consumo de hidrocarburos por el consorcio, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Las bacterias del consorcio se aíslan en un medio mineral sólido con nafta, para estudiarlas a fondo.

de la figura). En este caso particular, además, se observan los espectros de masas de cada compuesto, lo que permite identificarlos mediante el empleo de bases de datos y estándares. ■



© ALEJANDRO SEQUEIRA

CRÉDITOS

Producción y edición: **Paola Puentes**

Edición y diseño gráfico: **Alejandro Sequeira**

Guion, edición y corrección de textos: **Eliana Lucían**

Gestión y edición educativa: **Martha Fabbiani**

Gestión comercial: **Maz Comunicación y Paola Puentes**

Códigos de referencia de los proyectos de investigación

Salud de las abejas: FMV_1_2019_1_155734

Rizobios: un patrimonio poco explorado de nuestros suelos:
FCE_1_2019_1_156520

Genética de variedades de Cannabis: FCE_3_2018_1_148016

Uso medicinal de cannabinoides: FCE_3_2020_1_162440

Consumo de cocaína en el embarazo:
ANII FSPI_X_2020_1_162170

Fondo Sectorial Primera Infancia y DICYT-MEC I_FVF2017_203

Hidrocarburos y microorganismos. Biorremediación de suelos:
FSE_1_2017_1_144234

Edición digital

Publicado por FAICE
Montevideo, 2021



CdF de la IM

Fotogalería a cielo abierto en Centro Cultural Goes:

Coordinación de exposición: Victoria Ismach/ CdF, Natalia Viroga/ CdF, Lina Fernández/CdF

Producción y edición: Paola Puentes

Fotografía: Daniela Arredondo, Juan Campá, Marcelo Casacuberta, María Castelló, Lucía Corallo, Andrés Costa, Deborah Elenter, Elena Fabiano, Matías Galeano, Nicolás Garrido, IMAGEN (CMDTC-SMI), María Paula Latorre, Analía Richeri, Alejandro Sequeira, Sofía Stanley, Cecilia Taulé, Natalia Viera, Lorena Viettro, Lucía Vignale

Edición fotográfica: Alejandro Sequeira

Preparación de archivos y control de impresión: Nadia Terkiel/ CdF, Martin Picardo/ CdF, Gustavo Rodríguez/ CdF

Edición educativa: Martha Fabbiani

Guion y edición de textos: Eliana Lucían

Corrección de textos: María Eugenia Martínez

Gráfica: Alejandro Sequeira, Agustina Olivera /CdF

Montaje: José Martí/ CdF

Por FAICE

Karina Antúnez, Mariana Cosse, Carolina Echeverry, Susana González, Raúl Platero, Giselle Prunell, Analía Richeri, Raúl Russo

Investigadores responsables

Astrid Agorio, Karina Antúnez, Ángela Cabezas, Carolina Echeverry, Elena Fabiano, Raúl Platero, Analía Richeri, Paola Scavone

Agradecimientos

Marcelo Casacuberta, Matías Galeano, Nicolás Garrido Monestier, Ana Inés Maiorano, María Ángeles Pérez Lazo, Angeline Saadoun, Olivia Sequeira y Lucía Vignale. También se agradece a Sylvia Abelenda, Washington Pérez y Ruben Amaro de IMAGEN (CMDTC-SMI) y al Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela

ORGANIZA



PARTICIPAN



Ministerio
de Educación
y Cultura



Intendencia
Montevideo



PATROCINA



COLABORAN



Ministerio
de Educación
y Cultura

Ministerio
de Ganadería,
Agricultura y Pesca



Dirección de Educación
Dirección Nacional de Innovación, Ciencia y Tecnología
Dirección General de Servicios Ganaderos



Plan Ceibal



APOYAN

